

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 26 915.0

Anmeldetag: 16. Juni 2003

Anmelder/Inhaber: Bayer AG, Leverkusen/DE

Bezeichnung: Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung von Keto-carbonsäureestern

IPC: C 07 C, C 07 B, B 01 J

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 24. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

im Auftrag



Sick

Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung von Ketocarbonsäureestern

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerangereicherten α - und β -Hydroxycarbonsäureestern aus den entsprechenden Ketocarbonsäureestern sowie dafür verwendbare Katalysatoren.

Enantiomerangereicherte α - und β -Hydroxycarbonsäureester sind wertvolle Reagenzien zur Racematspaltung und wichtige Intermediate bei der Herstellung von Arzneimitteln und Agrochemikalien. Üblicherweise werden enantiomerangereicherte α - und β -Hydroxycarbonsäureester durch katalytische Hydrierung der entsprechenden α - und β -Ketocarbonsäureester gewonnen, wobei als Katalysatoren häufig Übergangsmetallkomplexe mit chiralen Phosphanen als Liganden eingesetzt werden (siehe z.B. Genet et al., Tetrahedron, Asymmetry, 1994, 5(4), 675-690). Nachteilig an chiralen Phosphanen ist der hoher Preis und die Oxidationsempfindlichkeit weshalb ihr Einsatz im industriellen Maßstab wenn überhaupt überwiegend in homogenen Prozessen erfolgt.

Alternativ dazu sind Verfahren unter Verwendung von mit Chinchona-Alkaloiden oder Weinsäurederivaten modifizierten Platin- oder Nickelkatalysatoren bekannt (T. Mallat et al., Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis, Wiley-VCH, 2001, S. 449 ff).

Darüberhinaus wird für die Hydrierung von Ketoestern in Ferrand et al. (Tetrahedron: Asymmetry, 13, 2002, S. 1379 bis 1384) der Einsatz von Rhodium-, Ruthenium- und Iridium-Komplexen mit chiralen Diaminen beschrieben. Allen Verfahren ist jedoch gemeinsam, dass sie allenfalls einen mäßigen Enantiomerüberschuss erlauben.

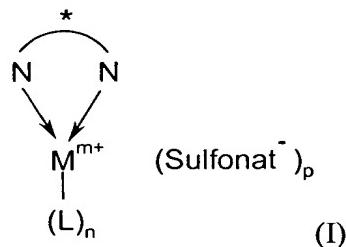
Es bestand daher das Bedürfnis, Katalysatoren bereitzustellen, die insbesondere in einem Verfahren zur Herstellung von enantiomerangereicherten α - und β -Hydroxycarbonsäureestern hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten ermöglichen.

Es wurden nun Substanzen gefunden,

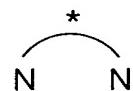
enthaltend zumindest

- ein mikro-, meso- oder makroporöses Trägermaterial und

5 • daran und/oder darin adsorbierte Verbindungen der Formel (I)



in der



für eine enantiomerenangereicherte chirale Stickstoffverbindung steht,

10

(M m+) für ein Metall mit der Wertigkeit m steht

L für einen anionischen oder neutralen Liganden steht

15

(Sulfonat-) für das Anion einer Sulfonsäure steht und

p für eins oder zwei steht und

n für eins, zwei, drei oder vier steht,

20

wobei die Auflage gilt, dass m-p-[Anzahl der anionischen Liganden] = 0 ist.

Enantiomerenangereicherte Verbindungen im Sinne der Erfindung sind enantiomerenreine Verbindungen oder Mischungen von Enantiomeren einer Verbindung, in denen ein Enantiomer in einem Enantiomerenüberschuss, im Folgenden auch ee

25

(enantiomeric excess) genannt, im Vergleich zum anderen Enantiomer vorliegt.

Bevorzugt beträgt dieser Enantiomerenüberschuss 10 bis 100 % ee, besonders bevorzugt 90 bis 100 % ee und ganz besonders bevorzugt 95 bis 100 % ee.

5 Im Rahmen der Erfindung können alle oben stehenden und im Folgenden aufgeführten, allgemeinen oder in Vorzugsbereichen genannten Restedefinitionen, Parameter und Erläuterungen untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen in beliebiger Weise kombiniert werden.

10 Im Folgenden stehen **Alkyl** beziehungsweise **Alkoxy** beziehungsweise **Alkylen** beziehungsweise **Alkenylen** jeweils unabhängig für einen geradkettigen, cyclischen, verzweigten oder unverzweigten Alkyl- beziehungsweise Alkoxy- beziehungsweise Alkylen- beziehungsweise Alkenylen-Rest, der gegebenenfalls weiter durch C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein kann. Gleches gilt für den nichtaromatischen Teil eines Arylalkyl-Restes.

15 C₁-C₄-Alkyl steht beispielsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl, C₁-C₈-Alkyl darüber hinaus beispielsweise für n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, neo-Pentyl, 1-Ethylpropyl, cyclo-Hexyl, cyclo-Pentyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 20 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl und n-Octyl, C₁-C₂₀-Alkyl weiter darüber hinaus beispielsweise für Adamantyl, die isomeren Menthyle, n-Nonyl, n-Decyl und n-Dodecyl.

25 C₁-C₄-Alkoxy steht beispielsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, sec.-Butoxy und tert.-Butoxy, C₁-C₈-Alkoxy darüberhinaus beispielsweise für n-Pentoxy, 1-Methylbutoxy, 2-Methylbutoxy, 3-Methylbutoxy, neo-Pentoxy, 1-Ethylpropoxy, cyclo-Hexoxy, cyclo-Pentoxy, n-Hexoxy und n-Octoxy, C₁-C₂₀-

Alkoxy weiter darüber hinaus beispielsweise für Adamantoxy, die isomeren Menthoxy-Reste, n-Decoxy und n-Dodecoxy.

5 C₁-C₄-Alkylen steht beispielsweise für Methylen, 1,1-Ethylen, 1,2-Ethylen, 1,1-Propylen, 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, C₁-C₈-Alkylen darüber hinaus beispielsweise für 1,2-cyclo-Hexylen und 1,2-cyclo-Pentylen.

10 C₂-C₈-Alkenylen steht beispielsweise für 1,1-Ethenylen 2-Ethoxy-1,1-ethenylen und 2-Methoxy-1,1-ethenylen.

15

Halogenalkyl, beziehungsweise **Halogenalkoxy**, beziehungsweise **Halogenalkylen** bedeutet jeweils unabhängig einen geradkettigen, cyclischen, verzweigten oder unverzweigten Alkyl-Rest beziehungsweise Alkylen-Rest, der einfach, mehrfach oder vollständig durch Halogenatome substituiert ist.

20

Beispielsweise steht C₁-C₂₀-Halogenalkyl für Trifluormethyl, Chlormethyl, 2-Chlorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl, Nonafluorbutyl, Heptafluorisopropyl, Perfluoroctyl, Perfluordodecyl und Perfluorhexadecyl.

25

Aryl steht jeweils unabhängig für einen heteroaromatischen Rest mit 5 bis 14 Gerüst-kohlenstoffatomen, in denen keines, ein, zwei oder drei Gerüstkohlenstoffatome pro Cyclus, im gesamten Molekül mindestens jedoch ein Gerüstkohlenstoffatom, durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, substituiert sein können, oder und vorzugsweise für einen carbocyclischen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Gerüstkohlenstoffatomen.

30

Beispiele für carbocyclische aromatische Reste mit 6 bis 14 Gerüstkohlenstoffatomen sind zum Beispiel Phenyl, Biphenyl, Naphtyl, Phenanthrenyl, Anthracenyl oder Fluorenyl, heteroaromatische Reste mit 5 bis 14 Gerüstkohlenstoffatomen in denen keines, ein, zwei oder drei Gerüstkohlenstoffatome pro Cyclus, im gesamten Molekül mindestens jedoch ein Gerüstkohlenstoffatom, durch Heteroatome, ausgewählt aus

der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, substituiert sein können, sind beispielsweise Pyridinyl, Oxazolyl, Benzofuranyl, Dibenzofuran-yl oder Chinolinyl.

Weiterhin kann der carbocyclische aromatische Rest oder heteroaromatische Rest mit 5 bis zu fünf gleichen oder verschiedenen Substituenten pro Cyclus substituiert sein, die beispielsweise ausgewählt sind aus der Gruppe Nitro, Cyano, Chlor, Fluor, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Halogenalkyl, C₁-C₁₂-Halogenalkoxy, C₁-C₁₂-Halogenalkylthio, C₁-C₁₂-Alkoxy, Di(C₁-C₈-alkyl)amino oder Tri(C₁-C₆-alkyl)siloxyl substituiert sein.

10 **Arylen** steht für einen Aryl-Rest, der eine weitere Bindungsstelle am aromatischen Gerüst besitzt und dadurch divalent ist.

15 **Arylalkyl** bedeutet jeweils unabhängig einen geradkettigen, cyclischen, verzweigten oder unverzweigten Alkyl-Rest nach vorstehender Definition, der einfach, mehrfach oder vollständig durch Aryl-Reste gemäß vorstehender Definition substituiert sein kann.

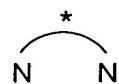
20 **Arylalkylen** steht für einen Arylalkyl-Rest, der eine weitere Bindungsstelle am aromatischen Gerüst besitzt und dadurch divalent ist.

25 Im Folgenden werden Vorzugsbereiche für die erfundungsgemäßen Substanzen definiert:

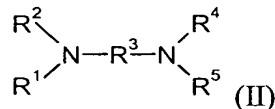
30 Bevorzugte **Trägermaterialien** besitzen eine Porengröße, die im Bereich von 15 bis 250 Å liegt, besonders bevorzugt im Bereich von 20 bis 100 Å. Die im Rahmen der Erfindung geltenden Definitionen für die Begriffe mikro-, meso- und makroporös wie auch die Nomenklatur der Zeolithe sind dabei IUPAC-konform auszulegen (McCusker et al. Pure Appl. Chem, vol. 73, No. 2, pp 381-394, 2001). Geeignete Trägermaterialien sind beispielsweise Silica-Gele, Zeolithe vom Typ Davison, MOR, X, Y, MCM, ZSM, FAU, MFI, L, BEA, FER, A und SBA, sowie solche vom Typ AIPO, MAIPO und SAPO, wobei die genannten Zeolithe gegebenenfalls isomorph

substituiert sein können. Besonders bevorzugt sind Trägermaterialien wie insbesondere solche des MCM- oder Davison-Typs wie beispielsweise MCM-41 (ca. 30 Å, Davison 923 (ca. 22 Å, Davison 634 (ca. 60 Å).

5 In Formel (I) steht



bevorzugt für enantiomerenangereicherte chirale Stickstoffverbindungen der Formel (II)



10 in der

R¹, R², R⁴ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₅-C₁₅-Arylalkyl oder C₄-C₁₄-Aryl stehen oder NR¹R² und/oder NR⁴R⁵ als Ganzes für einen cyclischen Aminorest mit insgesamt 4 bis 20 Kohlenstoffatomen steht,

15 R³ für einen divalenten Rest mit insgesamt 2 bis 30 Kohlenstoffatomen steht oder

20 R³ und mindestens einer der Reste R¹, R², R⁴, R⁵ zusammen Teil eines cyclischen Aminorestes mit insgesamt 4 bis 20 Kohlenstoffatomen sind.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (II) sind solche, in der

25 R¹, R², R⁴ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₅-C₁₅-Arylalkyl oder C₄-C₁₄-Aryl stehen oder NR¹R² und/oder NR⁴R⁵ als Ganzes für einen 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen Aminorest steht, der am Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls einfach, zweifach, dreifach oder vierfach C₁-C₄-Alkyl substituiert ist und

R³ für einen divalenten Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe C₂-C₈-Alkylen, das gegebenenfalls einfach oder zweifach durch C₄-C₁₄-Arylreste weiter substituiert sein kann, C₅-C₁₅-Arylalkylen, C₄-C₁₄-Arylen oder Bis-(C₄-C₁₄-arylen) oder

R³ und einer der Reste R¹, R², R⁴ und R⁵ zusammen Teil eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen Aminorestes sind, der am Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich einfach, zweifach, dreifach oder vierfach durch C₁-C₄-Alkyl substituiert ist.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (II) sind solche, in denen

R¹, R², R⁴ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen und

R³ für einen divalenten Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe 1,2-Bis-(C₄-C₁₄-aryl)-1,2-ethylen, 1,2-Cyclohexylen, 1,1'-2,2'-Bis-(C₄-C₁₄-arylen) oder

R³ und einer der Reste R¹, R², R⁴ und R⁵ zusammen Teil eines Pyrrolidinyl- oder Piperidinyl-Restes sind.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (II) sind

(1R,2R)-1,2-Diphenylethylendiamin, (1S,2S)-1,2-Diphenylethylendiamin, (1R,2R)-1,2-Dimethylethylendiamin, (1S,2S)-1,2-Dimethylethylendiamin, (1R,2R)-1,2-cyclohexylendiamin, (1S,2S)-1,2-cyclohexylendiamin, (S)-2-Aminomethyl-1-ethylpyrrolidin, (R)-2-Aminomethyl-1-ethylpyrrolidin, (S)-(2-Pyrrolidinylmethyl)-pyrrolidin, (R)-(2-Pyrrolidinylmethyl)-pyrrolidin, (S)-2-Aminomethyl-1-methylpyrrolidin, (R)-2-Aminomethyl-1-methylpyrrolidin, (R)-1,1'-Diamino-2,2'-binaphthyl, (S)-1,1'-Diamino-2,2'-binaphthyl, (R)-1,1'-Diamino-6,6'-Dimethoxy-2,2'-biphenyl und (S)-

1,1'-Diamino-6,6'-Dimethoxy-2,2'-biphenyl, wobei (R)-2-Aminomethyl-1-ethyl-pyrrolidin, (S)-(2-Pyrrolidinylmethyl)-pyrrolidin, (R)-(2-Pyrrolidinylmethyl)-pyrrolidin und (S)-2-Aminomethyl-1-methylpyrrolidin noch weiter bevorzugt sind.

5 In Formel (I) steht weiterhin

(M^{m+}) vorzugsweise für Cobalt in den formalen Oxidationsstufen 0, +2 und +3, Rhodium und Iridium in den formalen Oxidationsstufen +1 und +3, Nickel, Palladium und Platin in den formalen Oxidationsstufen 0 und +2 sowie Ruthenium in der formalen Oxidationsstufe +2, wobei Rh^I, Ir^I und Pd^{II} bevorzugt sind.

10

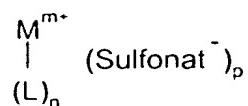
L steht bevorzugt für folgende Ligandentypen: Monoolefine wie beispielsweise Ethylen, Cycloocten und Cyclohexen, Diolefine wie beispielsweise 1,5-Cyclooctadien (cod), Norbornadien (nbd), und Butadien, Nitrile wie Acetonitril (ACN), Benzonitril und Benzylnitril, Aromaten wie Benzol, Mesitylen und Cymol, sowie anionische Liganden wie Allyl, Methylallyl, Phenylallyl, C₁-C₈-Alkylacyl-acetone, C₁-C₈-Alkylacylate, Chlorid, Bromid und Iodid.

15

20 (Sulfonat⁻) steht bevorzugt für Salze des Typs R⁶SO₃⁻, wobei R⁶ für C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₂₀-Halogenalkyl, C₄-C₁₄-Aryl oder C₅-C₁₅-Arylalkyl steht. Bevorzugt steht R⁶ für Methyl, Phenyl, p-Tolyl und C₁-C₂₀-Perfluoralkyl, besonders bevorzugt für C₁-C₄-Perfluoralkyl wie insbesondere Trifluormethyl.

25

Besonders bevorzugt steht

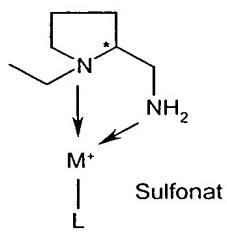


als ganzes Fragment für Rh(cod)OTf, Ir(cod)OTf, Rh(nbd)OTf, Ir(nbd)OTf, Pd(Allyl)OTf, Rh(cod)OMes, Ir(cod)OMes, Rh(nbd)OMes, Ir(nbd)OMes, Pd(Allyl)OMes, Rh(cod)ONf, Ir(cod)ONf, Rh(nbd)ONf, Ir(nbd)ONf und Pd(Allyl)ONf, wobei OTf für Trifluormethansulfonat, OMes für Methansulfonat und ONf für Nonafluorbutansulfonat steht.

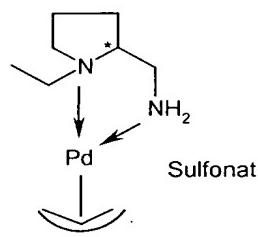
5

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind solche der Formeln (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) und (If)

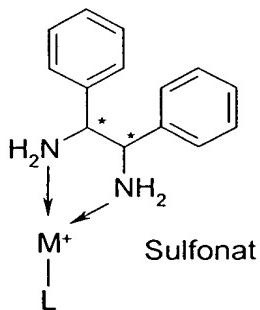
10



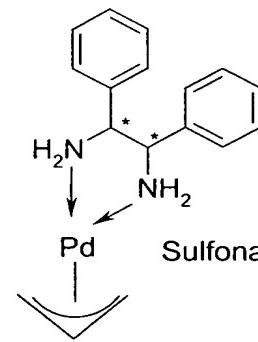
(Ia),



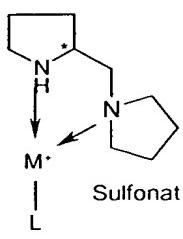
(Ib)



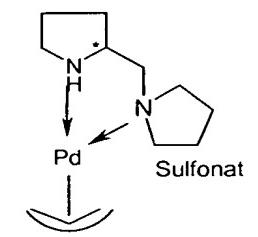
(Ic),



(Id)



(Ie),



(If)

15

in denen jeweils

- * ein stereogenes Zentrum markiert, das entweder R oder S konfiguriert ist, wobei die Auflage gilt, dass Mesoformen ausgeschlossen sind (Verbindungen der Formel (Ic) und (Id))

5

M⁺ für Rhodium^I oder Iridium^I steht und

L für cod oder nbd steht und



10

Sulfonat⁻ für Trifluormethansulfonat, Mesylat oder Nonafluorbutansulfonat steht.

Die Verbindungen der Formel (I) sind von der Erfindung ebenfalls umfasst, wobei folgende ausgenommen sind:

[Rh(cod)((S)-2-aminomethyl-1-ethylpyrrolidin)]OTf und [Rh(cod)((1R,2R)-1,2-

15

Diphenylethylendiamin)]OTf.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) wie insbesondere solchen der Formeln (Ia) bis (If) kann in an sich bekannter Weise beispielsweise dadurch erfolgen, dass enantiomerenangereicherte chirale Stickstoffverbindungen der Formel

20

(II) vorzugsweise in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels mit Übergangs-metallverbindungen umgesetzt werden.

25

Als organische Lösungsmittel für die Umsetzung eignen sich üblicherweise aliphati-sche oder aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie bei-spielsweise Petrolether, Benzol, Toluol, die isomeren Xyole, Chlorbenzol, die isomeren Dichlorbenzole, Hexan, Cyclohexan, Dichlormethan oder Chloroform sowie vorzugsweise Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Dioxan, Tetra-hydrofuran, Methyl-tert.-butylether oder Ethylenglycoldimethyl- oder -diethylether. Besonders bevorzugte organische Lösungsmittel sind Toluol, Diethylether, Tetra-hydrofuran und Methyl-tert.-butylether.

30

Bevorzugte Übergangsmetallverbindungen für die Umsetzung mit enantiomerenangereicherten chiralen Stickstoffverbindungen der Formel (II) sind solche der Formel (IIIa)



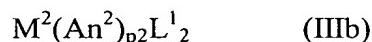
in der

M^1 für Ruthenium, Rhodium, Iridium, Nickel, Palladium oder Platin und

10 An^1 für Halogenid und

P1 für Ruthenium, Rhodium und Iridium für 3, für
Nickel, Palladium und Platin für 2 steht,

15 oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (IIIb)



in der

20 M^2 für Ruthenium, Rhodium, Iridium, Nickel, Palladium oder Platin und

An^2 für Halogenid oder ein Sulfonat

25 p2 für Rhodium und Iridium für 1, für
Nickel, Palladium, Platin und Ruthenium für 2 steht und

L^1 jeweils für ein C₂-C₁₂-Alken wie beispielsweise Ethylen oder Cycloocten,
oder ein Nitril wie beispielsweise Acetonitril, Benzonitril oder Benzylnitril
steht, oder

30

- 12 -

L¹₂ zusammen für ein (C₄-C₁₂)-Dien wie beispielsweise Norbornadien oder 1,5-Cyclooctadien steht

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (IIIc)

5



in der

M³ für Ruthenium und

10

L² für cod, nbd, Allyl, Methylallyl oder Aryreste wie zum Beispiel Cymol, Mesitylen, Benzol und

An³ für Halogenid oder Sulfonat steht

15

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (IIId)



wobei

20

M⁵ für Palladium, Nickel, Iridium oder Rhodium und

An³ für Chlorid oder Bromid steht und

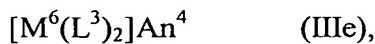
25

M⁴ für Lithium, Natrium, Kalium, Ammonium oder organisches Ammonium steht und

P3 für Rhodium und Iridium für 3, für Nickel, Palladium und Platin für 2 steht,

30

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (IIIe)



wobei

5 M^6 für Iridium oder Rhodium und

L³ für ein (C₄-C₁₂)-Dien wie beispielsweise Norbornadien oder 1,5-Cyclooctadien steht und

10 An⁴ für ein Sulfonat steht.

Darüber hinaus sind als Übergangsmetallverbindungen beispielsweise Ni(cod)₂, Pd₂(dibenzylidenaceton)₃, Cyclopentadienyl₂Ru, Rh(acetylacetonat)(CO)₂, Ir(pyridin)₂(cod) oder mehrkernige verbrückte Komplexe wie beispielsweise
15 [Pd(Allyl)Cl]₂, [Pd(Allyl)Br]₂, [Rh(cod)Cl]₂, [Rh(cod)Br]₂, [Rh(Ethen)₂Cl]₂, [Rh(Cycloocten)₂Cl]₂, [Ir(cod)Cl]₂ und [Ir(cod)Br]₂, [Ir(Ethen)₂Cl]₂ und [Ir(Cycloocten)₂Cl]₂ geeignet.

Besonders bevorzugte Übergangsmetallverbindungen sind: [Pd(Allyl)Cl]₂,
20 [Pd(Allyl)Br]₂, [Rh(cod)Cl]₂, [Rh(cod)₂Br], [Rh(cod)₂]OTf, [Rh(cod)₂]OMes,
[Rh(cod)₂]ONf, RuCl₂(cod), [(Cymol)RuCl₂]₂, [(Benzol)RuCl₂]₂,
[(Mesitylen)RuCl₂]₂, [(Cymol)RuBr]₂, [(Cymol)RuI]₂, [Ir(cod)₂Cl]₂, [Ir(cod)₂]OTf,
[Ir(cod)₂]OMes, [Ir(cod)₂]Onf, [Rh(nbd)₂Br], [Rh(nbd)₂]OTf, [Rh(nbd)₂]OMes,
[Rh(nbd)₂]Onf, RuCl₂(nbd), [Ir(nbd)₂]OTf, [Ir(nbd)₂]OMes, [Ir(nbd)₂]ONf,
25 Ir(pyridin)₂(nbd)OTf, [Ru(DMSO)₄Cl₂], [Ru(ACN)₄Cl₂], [Ru(PhCN)₄Cl₂] und
[Ru(cod)Cl₂]_n.

Er sei darauf hingewiesen, dass es bei Verwendung von halogenidhaltigen Übergangsmetallverbindungen erforderlich ist, zusätzlich in etwa äquimolarer Menge zum vorhandenen Halogenid beispielsweise Thallium-, Silber- oder Kalium-Sulfonate gemäß oben stehender Definition einzusetzen.
30

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen wird das Trägermaterial mit Verbindungen der Formel (I) umgesetzt.

5 Das Gewichtsverhältnis von Verbindungen der Formel (I) zu Trägermaterial kann dabei beispielsweise und bevorzugt 0,02:1 bis 100:1, besonders bevorzugt 0,1:1 bis 5:1 und ganz besonders bevorzugt 0,1:1 bis 1:1 betragen.

10 Die Reaktionstemperatur kann beispielsweise und bevorzugt -20 bis 100°C, besonders bevorzugt 0 bis 80°C und ganz besonders bevorzugt 10 bis 30°C betragen.

15 Die Aufarbeitung der erfindungsgemäßen Substanzen kann in an sich bekannter Weise durch Filtration und/oder Zentrifugation und/oder Sedimentation und gegebenenfalls anschließendem Waschen mit organischem Lösungsmittel erfolgen, wobei das Waschen beispielsweise diskontinuierlich oder kontinuierlich durchgeführt werden kann. Zu Lagerzwecken werden die erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugsweise getrocknet.

20 Die erfindungsgemäßen Substanzen können direkt als Katalysator für asymmetrische Reaktionen eingesetzt werden.

Von der Erfindung sind daher auch Katalysatoren umfasst, die die erfindungsgemäßen Substanzen enthalten.

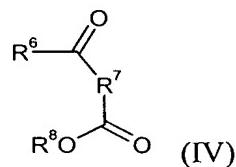
25 Weiterhin ist von der Erfindung ein Verfahren zur katalytischen Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen umfasst, das dadurch gekennzeichnet ist, dass als Katalysatoren solche eingesetzt werden, die erfindungsgemäßen Substanzen enthalten.

30 Bevorzugte Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen sind asymmetrische Hydrierungen, wie beispielsweise Hydrierungen von

prochiralen C=C-Bindungen wie prochiralen Enaminen, Olefinen, Enolethern; C=O-Bindungen wie prochiralen Ketonen und C=N-Bindungen wie prochiralen Iminen. Besonders bevorzugte asymmetrische Hydrierungen sind Hydrierungen von prochiralen Ketonen wie insbesondere α - und β -Ketocarbonsäureestern.

5

Bevorzugte α - und β -Ketocarbonsäureester sind Verbindungen der Formel (IV),



in der

10

R^6 und R^8 jeweils unabhängig voneinander für C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Halogenalkyl, C₅-C₁₅-Arylalkyl oder C₄-C₁₄-Aryl stehen und

R^7 fehlt oder für 1,1-(C₁-C₄-Alkylen) steht.

15

Vorzugsweise stehen

R^6 und R^8 jeweils unabhängig voneinander für gegebenenfalls chloriertes C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl und

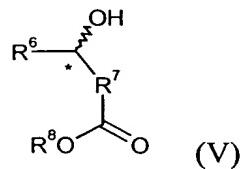
20

R^7 für Methylen oder fehlt.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (IV) sind Phenylglyoxylsäuremethylester, Benzoylameisensäuremethylester und Chloracetessigester.

25

Durch erfundungsgemäße Hydrierung von α - und β -Ketocarbonsäureestern sind enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (V) erhältlich,



in der

5

* ein stereogenes Zentrum markiert, das S oder R-konfiguriert ist und

R⁵, R⁶ und R⁷ die unter der Formel (V) angegebenen Bedeutungen und Vorzugsbereiche besitzen.

10

In einer bevorzugten Ausführungsform von erfindungsgemäßen asymmetrischen Hydrierungen beträgt die Reaktionstemperatur 0 bis 200°C, bevorzugt 10 bis 150°C, der Wasserstoffpartialdruck beispielsweise 0,1 bis 200 bar, bevorzugt 0,9 bis 100 bar und besonders bevorzugt 4 bis 30 bar.

15

Als Lösungsmittel für erfindungsgemäße asymmetrische Hydrierungen eignen sich insbesondere aliphatische oder aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Petrolether, Benzol, Toluol, die isomeren Xyole, Chlorbenzol, die isomeren Dichlorbenzole, Hexan, Cyclohexan, Dichlormethan oder 20 Chloroform, Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Methyl-tert.-butylether oder Ethylenglycoldimethyl- oder -diethylether sowie vorzugsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol und Iso-Propanol.

20

Das Gewichtsverhältnis der erfindungsgemäßen Katalysatoren zu Substrat kann beispielsweise 1:1 bis 1:10000 betragen, bevorzugt ist ein Verhältnis von 1:5 bis 1:1000.

Der Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, dass auf effiziente Weise heterogene Katalysatoren in hohen Ausbeuten hergestellt werden können und diese Katalysatoren hohe Umsätze und Enantioselektivitäten in asymmetrischen Synthesen erlauben. Dieser Umstand ist insofern als besonders überraschend einzustufen, dass
5 die Verbindungen der Formel (I) im Falle des homogenen Einsatzes wenn überhaupt nur sehr geringe Enantioselektivitäten erlauben, wie die Vergleichsbeispiele zeigen.

Beispiele

Beispiel 1

5 **Herstellung von [Rh(cod)((S)-2-Aminomethyl-1-ethylpyrrolidin)]CF₃SO₃**
[RhCl(cod)]₂ (100 mg, 0.20 mmol) wurde in THF (10 ml) gelöst, AgCF₃SO₃ (104 mg, 0.40 mmol) zugegeben und die Lösung für eine Stunde gerührt. Die Lösung wurde anschließend filtriert, das Filtrat mit (S)-2-Aminomethyl-1-ethylpyrrolidin (52 mg, 0.40 mmol) versetzt und die resultierende Lösung eine Stunde gerührt. Anschließend 10 wurde die Lösung im Vakuum eingeengt und mit Hexan (25 ml) versetzt, wobei das Produkt ausfiel. Es wurde filtriert, das Produkt mit Hexan (2 x 20 ml) und Diethylether (2 x 20 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurde ein gelbes Pulver erhalten (172 mg, 88 %).

15 Anal.: Berechnet für C₁₅H₂₈N₂RhBF₄ C, 39.34; H, 5.74; N, 5.74. Gefunden: C, 39.84; H, 5.54; N, 5.69.

¹H NMR (CDCl₃) 1.76-4.3 (28H, Amin und Olefin).

¹³C NMR (CDCl₃) = 12.2 (1), 21.7 (4), 24.4 (5), 45.5 (7), 51.0 (2), 56.5 (3), 67.1 (6), 30.4, 30.7 (CH₂) 79.7, 83.6 (CH).

+ve ESI = 339 (M⁺).

20

Beispiel 2

Herstellung von

heterogenisiertem [Rh(cod)((S)-2-Aminomethyl-1-ethyl-pyrrolidin)]CF₃SO₃

Zu trockenem calciniertem MCM-41 (500mg) und CH₂Cl₂ (20 ml) wurde der 25 Komplex aus Beispiel 1 gegeben. Es wurde drei Stunden gerührt. In dieser Zeit färbte sich der Träger MCM-41 gelb. Anschliessend wurde filtriert, der Rückstand mit reichlich CH₂Cl₂ gewaschen bis kein Komplex mehr erkennbar ausgewaschen wurde und das Produkt im Vakuum getrocknet.

Anal: C, 3.77; H, 0.83; N, 0.42.

Beispiel 3

Herstellung von [Rh(cod)((1R,2R)-1,2-Diphenylethylendiamin)]CF₃SO₃

[RhCl(cod)]₂ (100 mg, 0.20 mmol) wurde in THF (10 ml) gelöst, AgCF₃SO₃ (104 mg, 0.40 mmol) zugegeben und die Lösung für eine Stunde gerührt. Die Lösung wurde anschließend filtriert, das Filtrat mit (1R, 2R)-1,2-Diphenylethylendiamin (80 mg, 0.4 mmol) versetzt und die resultierende Lösung eine Stunde gerührt. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum eingeengt und mit Hexan (25 ml) versetzt, wobei das Produkt ausfiel. Es wurde filtriert, das Produkt mit Hexan (2 x 20 ml) und Diethylether (2 x 20 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurde ein gelbes Pulver erhalten (200 mg, 88 %).

Anal.: Berechnet für C₂₃H₂₈N₂RhF₃SO₃ C, 48.25; H, 4.90; N, 4.90. Gefunden: C, 47.95; H, 4.86; N, 4.60.

¹H NMR (CD₃OD) 1.95 (br m, CH₂ 4H), 2.45 (br m, CH₂, 4H), 4.01 (s, NCH, 2H), 4.23 (m, CH, 2H), 4.35 (m, CH, 2H), 7.1-7.3 (m, Ph, 10H).

¹³C NMR (CD₃OD) 31.5 (CH₂), 66.3 (NCH) 81.4 (CH), 128.5, 129.2, 129.68, 140.5 (Ph).

+ve ESI = 423 (M⁺).

20

Beispiel 4

Herstellung von

heterogenisiertem [Rh(cod)((1R,2R)-1,2-Diphenylethylendiamin)]CF₃SO₃

Zu trockenem calciniertem MCM-41 (500mg) und CH₂Cl₂ (20 ml) wurde der Komplex aus Beispiel 3 gegeben. Es wurde drei Stunden gerührt. In dieser Zeit färbte sich der Träger MCM-41 gelb. Anschließend wurde filtriert, der Rückstand mit reichlich CH₂Cl₂ gewaschen bis kein Komplex mehr erkennbar ausgewaschen wurde und das Produkt im Vakuum getrocknet.

Anal: C, 3.76; H, 0.72; N, 0.39.

30

Beispiele 5 und 6

Analog zu Beispiel 3 wurden erhalten:

- 5) [Rh(cod)((S)-(2-Pyrrolidinmethyl)-pyrrolidin)]CF₃SO₃
6) [Pd(allyl)((S)-(2-Pyrrolidinmethyl)-pyrrolidin)]CF₃SO₃

5

Beispiele 7-16

Analog zu Beispiel 4 wurden erhalten:

- 7) [Rh(cod)((1R,2R)-1,2-Diphenylethylendiamin)]CF₃SO₃ auf/in Davison 923
8) [Rh(cod)((1R,2R)-1,2-Diphenylethylendiamin)]CF₃SO₃ auf/in Davison 634
9) [Rh(cod)((1R,2R)-1,2-Diphenylethylendiamin)]CF₃SO₃ auf/in Davison 654
- 10
10) [Rh(cod)((S)-(2-Pyrrolidinmethyl)-pyrrolidin)]CF₃SO₃ auf/in Davison 923
11) [Rh(cod)((S)-(2-Pyrrolidinmethyl)-pyrrolidin)]CF₃SO₃ auf/in Davison 634
12) [Rh(cod)((S)-(2-Pyrrolidinmethyl)-pyrrolidin)]CF₃SO₃ auf/in Davison 654

15

Analog zu Beispiel 2 wurden erhalten:

- 13) [Rh(cod)((S)-2-Aminomethyl-1-ethyl-pyrrolidin)]CF₃SO₃ auf/in Davison 923
14) [Rh(cod)((S)-2-Aminomethyl-1-ethyl-pyrrolidin)]CF₃SO₃ auf/in Davison 634
15) [Rh(cod)((S)-2-Aminomethyl-1-ethyl-pyrrolidin)]CF₃SO₃ auf/in Davison 653
20
16) [Pd(allyl)((S)-(2-Pyrrolidinmethyl)-pyrrolidin)]CF₃SO₃ auf/in MCM 41



Beispiele 17 bis 44: Asymmetrischen Hydrierungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die asymmetrischen Hydrierungen wurden in einem Hochdruckautoklaven aus
5 rostfreiem Edelstahl mit einem Volumen von 150 ml durchgeführt. Jeweils 10 mg
des homogenen Katalysators bzw. jeweils 50 mg der immobilisierten Katalysatoren
wurden unter Inertatmosphäre in den Hochdruckautoklaven transferiert.

Das Substrat (0.5 g), Methanol (30 g), und ein interner Standard (Cyclododecan)
wurden zugegeben und der Hochdruckautoklav verschlossen. Der
10 Hochdruckautoklav und seine Zu- und Ableitungen wurden anschließend durch
dreimaliges Spülen mit Stickstoff inertisiert und zur Prüfung der Dichtigkeit
schließlich unter einen Wasserstoffdruck von 5 bar gesetzt. Anschließend wurde der
Wasserstoffdruck auf 20 bar erhöht, der Hochdruckautoklav auf Reaktionstemperatur
gebracht (313 K) und der Inhalt mit einem mechanischen Rührer bei 400 U/min
15 gerührt.

Über ein automatisches Entnahmeverteil wurden Proben des Inhalts entnommen um
den Verlauf der Reaktion untersuchen zu können. Am Ende der Reaktion wurde der
Hochdruckautoklav zwei Stunden im Eisbad gekühlt, entspannt und die Produkte
durch Gaschromatographie (GC, Varian, Model 3400 CX) über eine chirale Säule
20 identifiziert (Chiraldex, 20 m x 0.25 mm).

Die Ergebnisse der Hydrierungsexperimente sind in nachstehender Tabellen
zusammengefasst:

Substrat: Benzoylameisensäuremethylester

Beispiel	Katalysator aus Beispiel	Reaktionstyp	t (h)	Umsatz (%)	TOF (h⁻¹)	ee (%)
17	5	Homogen	0.5	46.2	145	53
18	10	Heterogen	0.5	92.8	643	85
19	10	Heterogen	2.0	95.8	166	94
20	11	Heterogen	0.5	63.0	436	72
21	11	Heterogen	2.0	91.5	159	78
22	12	Heterogen	0.5	60.7	420	65
23	12	Heterogen	2.0	86.9	151	59
24	1	Homogen	2.0	62	46	0
25	13	Heterogen	0.5	82.6	542	82
26	13	Heterogen	2.0	93.3	153	77
27	14	Heterogen	0.5	67.1	440	65
28	14	Heterogen	2.0	93.9	154	61
29	15	Heterogen	0.5	44.6	292	0
30	15	Heterogen	2.0	86.1	141	0
31	3	Homogen	2.0	69.9	60	0
32	7	Heterogen	0.5	77.7	596	50
33	7	Heterogen	2.0	98.1	188	79
34	8	Heterogen	0.5	59.7	458	68
35	8	Heterogen	1.0	75.5	290	73
36	9	Heterogen	0.5	38.8	298	0
37	9	Heterogen	2.0	83.1	159	4
38	6	Homogen	0.5	96.0	264	55

39	16	Heterogen	0.5	89.8	542	62
40	16	Heterogen	2.0	98.9	149	67
41	16 (recycliert)	Heterogen	2.0	100	151	66

Substrat: Phenylglyoxylsäuremethylester

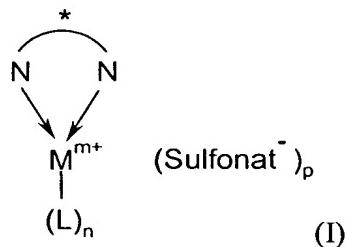
Beispiel	Katalysator aus Beispiel	Temperatur [°C]	Reaktionsdauer [h]	Umsatz [%]	ee [%]
42	3	40	2	82,0	0
43	2	40	2	98,9	93,3
44	4	40	2	98,3	89,1

Patentansprüche

1. Substanzen enthaltend zumindest

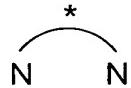
- ein mikro-, meso- oder makroporöses Trägermaterial und
- daran und/oder darin adsorbierte Verbindungen der Formel (I)

5



in der

10



für eine enantiomerenangereicherte chirale Stickstoffverbindung steht,

15
15 (M^{m+}) für ein Metall mit der Wertigkeit m steht

L für einen anionischen oder neutralen Liganden steht

(Sulfonat⁻) für das Anion einer Sulfonsäure steht und

20 p für eins oder zwei steht und

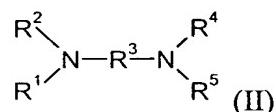
n für eins, zwei, drei oder vier steht,

wobei die Auflage gilt, dass m-p-[Anzahl der anionischen Liganden] = 0 ist.

2. Substanzen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die **Trägermaterialien** eine Porengröße von 15 bis 250 Å aufweisen.
3. Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die **Trägermaterialien** Silica-Gele oder Zeolithe vom Typ MOR, X, Y, MCM, ZSM, FAU, MFI, L, BEA, FER, A und SBA, AlPO, MAIPO und SAPO sind, wobei die genannten Zeolithe gegebenenfalls isomorph substituiert sein können.
- 10 4. Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel (I)


N  N für enantiomerenangereicherte chirale Stickstoffverbindungen der Formel (II) steht

15



in der

20

R¹, R², R⁴ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₅-C₁₅-Arylalkyl oder C₄-C₁₄-Aryl stehen oder NR¹R² und/oder NR⁴R⁵ als Ganzes für einen cyclischen Aminorest mit insgesamt 4 bis 20 Kohlenstoffatomen steht,

25

R³ für einen divalenten Rest mit 2 bis 30 Kohlenstoffatomen steht oder R³ und mindestens einer der Reste R¹, R², R⁴, R⁵ zusammen Teil eines cyclischen Aminorestes mit insgesamt 4 bis 20 Kohlenstoffatomen sind.

5. Substanzen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹, R², R⁴ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₅-C₁₅-Arylalkyl oder C₄-C₁₄-Aryl stehen oder NR¹R² und/oder NR⁴R⁵ als Ganzes für einen 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen Aminorest steht, der am Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls einfach, zweifach, dreifach oder vierfach C₁-C₄-Alkyl substituiert ist und

10 R³ für einen divalenten Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe C₂-C₈-Alkylen, das gegebenenfalls einfach oder zweifach durch C₄-C₁₄-Arylreste weiter substituiert sein kann, C₅-C₁₅-Arylalkylen, C₄-C₁₄-Arylen oder Bis-(C₄-C₁₄-arylen) oder

15 R³ und einer der Reste R¹, R², R⁴ und R⁵ zusammen Teil eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen Aminorestes sind, der am Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich einfach, zweifach, dreifach oder vierfach durch C₁-C₄-Alkyl substituiert ist.

20 6. Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel (I)

(M^{m+}) für Cobalt in den formalen Oxidationsstufen 0, +2 und +3, Rhodium und Iridium in den formalen Oxidationsstufen +1 und +3, Nickel, Palladium und Platin in den formalen Oxidationsstufen 0 und +2 oder Ruthenium in der formalen Oxidationsstufe +2 steht.

7. Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel (I)

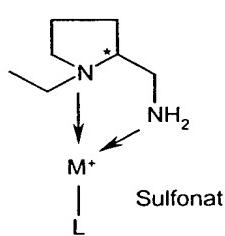
5 L für folgende Ligandentypen steht: Monoolefine, Diolefine, Nitrile,
Aromaten sowie anionische Liganden.

8. Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel (I)

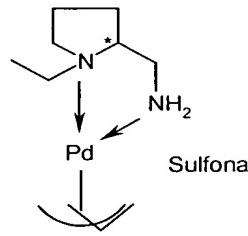
10 (Sulfonat⁻) für Salze des Typs R₆SO₃⁻ steht, wobei R⁶ für C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₂₀-Halogenalkyl, C₄-C₁₄-Aryl oder C₅-C₁₅-Arylalkyl steht.

9. Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (I) solche der Formeln (Ia),

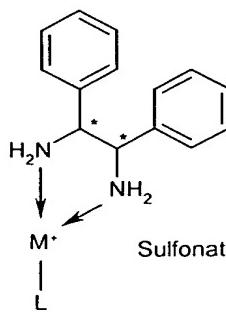
15 (Ib), (Ic) und (Id) sind



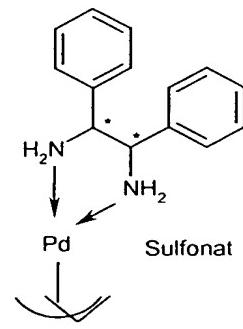
(Ia),



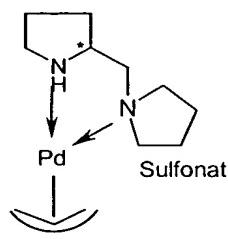
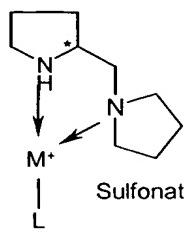
(Ib)



(Ic),



(Id)



in denen jeweils

5

- * ein stereogenes Zentrum markiert, das entweder R oder S konfiguriert ist, wobei die Auflage gilt, dass Mesoformen ausgeschlossen sind (Verbindungen der Formel (Ic) und (Id))

10 M^+ für Rhodium^I oder Iridium^I steht und

L für cod oder nbd steht und

Sulfonat⁻ für Trifluormethansulfonat, Mesylat oder Nonafluorbutansulfonat

15 steht.

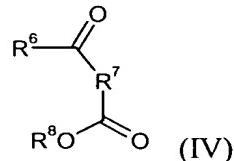
10. Verbindungen der Formel (I) mit der in Anspruch 1 genannten Bedeutung, wobei folgende Verbindungen ausgenommen sind:

[Rh(cod)((S)-2-aminomethyl-1-ethylpyrrolidin)]OTf und [Rh(cod)((1R,2R)-1,2-Diphenylethylendiamin)]OTf.

11. Verwendung von Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 als Katalysator für asymmetrische Reaktionen.

- 25 12. Katalysatoren enthaltend Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9.

13. Verfahren zur katalytischen Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen umfasst, das dadurch gekennzeichnet ist, dass Katalysatoren nach Anspruch 12 eingesetzt werden.
- 5 14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass Verfahren zur katalytischen Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen asymmetrische Hydrierungen sind.
- 10 15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass asymmetrische Hydrierungen Hydrierungen von prochiralen C=C-Bindungen, C=O-Bindungen und C=N-Bindungen sind.
- 15 16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass Hydrierungen von prochiralen C=O-Bindungen Hydrierungen α - und β -Ketocarbon-säureestern sind.
- 20 17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass α - und β -Ketocarbonsäureester solche der Formel (IV) sind



20

in der

R⁶ und R⁸ jeweils unabhängig voneinander für C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Halogenalkyl, C₅-C₁₅-Arylalkyl oder C₄-C₁₄-Aryl stehen und

25

R⁷ fehlt oder für 1,1-(C₁-C₄-Alkylen) steht.

18. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass für asymmetrische Hydrierungen die Reaktionstemperatur 0 bis 200°C und der Wasserstoffpartialdruck 0,1 bis 200 bar beträgt.
- 5 19. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 14 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass für asymmetrische Hydrierungen als aliphatische oder aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, Ether und/oder Alkohole eingesetzt werden.
- 10 20. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 13 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von Katalysatoren nach Anspruch 12 zu Substrat 1:1 bis 1:10000 beträgt.

Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung von Ketocarbonsäureestern

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantio-merenangereicherten α - und β -Hydroxycarbonsäureestern aus den entsprechenden Ketocarbonsäureestern sowie dafür verwendbare Katalysatoren.